AUS DER THURGAUISCH-SCHAFFHAUSISCHEN HEILSTÄTTE DAVOS-PLATZ
CHEFARZT DR. H. STÖCKLIN

ÜBER DIE MEINICKE-TUBERKULOSE-REAKTION UND DIE BEZIEHUNGEN ZUR TUBERKULIN-EMPFINDLICHKEIT DER HAUT

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

AN DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

KARL LÄMMLI, PRAKTISCHER ARZT
VON WINZNAU (KANTON SOLOTHURN)

Berlin
1936

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Herrn Prof. Dr. Rud. Staehelin
Tag der Promotion: 30. Oktober 1935

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus
Brauers Beiträge, Bd. 87, Heft 4
(Verlag von Julius Springer, Berlin W 9)

Angeregt durch den Vortrag von Prof. Dr. *Meinicke* im Ärzteverein Davos, hat mich mein Chef veranlaßt, in unserer Heilstätte die prognostischen und diagnostischen Möglichkeiten der *Meinicke*-Tuberkulosereaktion zu prüfen. Es wurden etwa 500 Untersuchungen an 204 sicheren Tuberkulosefällen und an gut 30 fraglichen Tuberkulosen, andersartig Erkrankten und Gesunden vorgenommen. Leider standen mir nicht mehr Kontrollfälle zur Verfügung. Bezüglich der Technik hielt ich mich genau an die IV. Mitteilung von *Meinicke*, machte aber in allen Fällen noch die mikroskopische Reaktion, wie sie *Meinicke* in der III. Mitteilung beschrieb, nur hatte ich nie, wie *Meinicke* vorschreibt, Objektträger verwenden können, die ganz entfettet waren, da bei diesen die Tropfen vollständig zerfließen. Es hat sich nun gezeigt, daß die Stärke der Mikro- und Kuppenreaktion in einem großen Prozentsatz nicht vollständig übereinstimmt. Es muß dies eine Eigenschaft des Serums selber sein, da sie mit dem gleichen Serum immer wieder auftritt, also keine zufällige Störung der Reaktion dafür verantwortlich gemacht werden kann. Auch eine besonders starke Serumlabilität steht sicher damit nicht im Zusammenhang. Zur Beurteilung der Reaktionsstärke wurde ausschließlich der Wert der Kuppenreaktion genommen, und zwar bei positivem Ausfall im Kontrollröhrchen bei Zimmertemperatur, nur der Wert bei Brutschranktemperatur verwendet. Reaktionen mit deutlich positiver Kontrolle wurden als negativ betrachtet. Bei allen Fällen stand uns außerdem das Ergebnis der WaR. auf Lues zur Verfügung. Im folgenden bedeutet:

M. 1: Angedeutet positiv (der blaue Knopf in der Reagensglaskuppe zerfließt nicht). — M. 2: Deutlich positiv (nicht zerfließlicher feiner Niederschlag um den blauen Knopf). — M. 3: Mittelstark positiv (nach *Meinicke*). — M. 4: Stark positiv (nach *Meinicke*). — M. 5: Sehr stark positiv (klärende Reaktion).

Bei der klärenden Reaktion wird die überstehende Flüssigkeit vollständig durchsichtig und klar. Zu M. 5 rechnete ich auch die sog. überstarken Reaktionen (nach *Meinicke*). Bei diesen soll eine Eigenhemmung die Flockung mit den starken Antigenkonzentrationen verhindern, während die schwache Antigenkonzentration stark und klärend reagiert.

Aus der Tab. 1 ersieht man, daß die offenen, also durchschnittlich schwereren Fälle am meisten positive und zudem prozentual stärkere Reaktionen geben. Bei den geschlossenen Tuberkulosefällen und vollends bei Pleuritis und Peritonitis und den extrapulmonalen Tuberkulosen (Gelenkknochenurogenitaltuberkulosen) ist die Ausbeute schon bedeutend bescheidener. Wohl könnte man durch Mitzählen der angedeutet positiven Reaktionen (M. 1) das Ergebnis verbessern, täte

es aber auf Kosten des differential-diagnostischen Wertes der Reaktion. Dies ergibt sich aus der Untersuchung von Gesunden und Anderskranken. Da ich also die Reaktionsstärke M. 1 nicht zu den positiven zählte, stehen die vorliegenden Ergebnisse gegenüber einzelnen anderen Untersuchern etwas zurück. Ich habe aber unter den 30 Gesunden und Anderskranken 3 Reaktionen von der Stärke M. 1 gesehen, bei denen eine Tuberkulose nicht nachweisbar war. Darum ist es sicher nachteilig, die Ausbeute einer spezifischen Reaktion zu „verbessern", indem man deren Spezifität verringert. Bei der Vorsicht, die Reaktionsstärke M. 1 nicht als positiv zu bewerten, fand ich bei meinen Nichttuberkulösen keinen einzigen sicheren Versager. Die höchsten positiven Resultate hatten *Böhm* und *Grüner*, welche die Reaktionsstärke M. 1 (Nichtauslaufen des blauen Knopfes in der

Tabelle 1.

	Anzahl der Fälle								Total Fälle
	Positiv					Negativ			
	M. 5	M. 4	M. 3	M. 2	Total positiv	M. 1	0	Total negativ	
Offene Lungen-Tbc.	18 15%	18 15%	39 32%	30 25%	105 87%	8 6,5%	8 6,5%	16 13%	121 100%
Geschlossene Lungentuberkulose	3 7%	2 5%	10 24,5%	11 27,5%	26 64%	8 19%	7 17%	15 36%	41 100%
Pleuritis- und Peritonitis-Residuen	— —	— —	1 6%	2 12%	3 18%	5 29%	9 53%	14 82%	17 100%
Extrapulmonale Tuberkulosen	— —	— —	3 12%	12 48%	15 60%	5 20%	5 20%	10 40%	25 100%
Total *Tuberkulöse* .	21 10%	20 10%	53 26%	55 27%	149 73%	26 13%	29 14%	55 27%	204 100%
Andere Krankheiten	—	—	—	—	—	3	15	18	18
Gesunde	—	—	—	—	—	—	12	12	12
Total *Nichttuberkul.*.	—	—	—	—	—	3	27	30	30

Reagensglaskuppe) als einwandfrei positiv betrachten und bei 80 Nichttuberkulösen keine einzige positive Reaktion sahen. Ihr Material stammt zum größten Teil aus einer inneren Klinik und umfaßt vermutlich schwerere Fälle, die bekanntlich stärker reagieren. Damit stimmt auch ihre Angabe überein, daß sie bei Heilstättenpatienten eine geringere positive Ausbeute hatten. Dies erklärt aber noch nicht, warum sie bei ihren Nichttuberkulösen nie eine positive Reaktion sahen. Andere Untersucher, wie *Beuing*, *Dissmann*, haben ebenfalls wie ich bei Nichttuberkulösen einzelne leichtpositive Reaktionen erlebt. Hier wird letztlich nur eine große Untersuchungsreihe Klarheit schaffen und vor allem die ständige Nachkontrolle der „nichttuberkulösen" Fälle mit positiver Reaktion. Denn bei diesen kann es sich immer noch um eine versteckte oder sich erst entwickelnde Tuberkulose handeln. Dafür nur folgende Krankengeschichte:

G. B., 41jährig, hatte anderenorts eine hoch fieberhafte „Appendicitis" durchgemacht, die konservativ behandelt wurde. Anschließend entwickelte sich beidseitig eine exsudative

Pleuritis. Der Patient kam mit pleuritischen Residuen in unsere Heilstätte, klagte aber immer über Schmerzen im Bauch. Die *Meinicke*-Reaktion war angedeutet positiv. Unter Zunahme der Beschwerden trat ein paranephritischer Absceß auf, der eröffnet wurde und Staphylokokken enthielt. Mit Eiter durchgeführte Tierversuche auf Tuberkulose waren negativ. Es bildeten sich an anderen Körperstellen weitere Staphylokokkenabscesse. Trotz der leicht positiven *Meinicke*-Reaktion schlossen wir eine Tuberkulose aus. Nun entwickelte sich aber nach ungefähr 10 Monaten eine typische Ellbogentuberkulose, während gleichzeitig die *Meinicke*-Reaktion deutlicher positiv wurde.

Obiger Fall zeigt genügend, wie vorsichtig man sein muß, von methodischen Versagern zu sprechen, wenn die Reaktion bei scheinbar Nichttuberkulösen leicht positiv ausfällt.

Von 12 Gesunden reagierten alle mit der Kuppenreaktion negativ, aber 2 unter ihnen hatten eine deutlich positive Mikroreaktion.

Der eine Fall betrifft eine Angestellte der Heilstätte, die sehr stark tuberkulösen Infektionsmöglichkeiten ausgesetzt ist. Vielleicht haben hier doch fortgesetzte kleine Neuinfektionen eine gewisse „Serumimmunität" bewirkt.

Der andere Fall betrifft einen Patienten, der bei der Thoraxdurchleuchtung anläßlich der Rekrutierung als kurbedürftig vom Militärdienst befreit wurde. Er soll kurz vorher eine „Grippe" durchgemacht haben. Bei der Aufnahme in unsere Heilstätte fanden wir nur noch einen offenbar inaktiven Primärkomplex und daneben eine positive Mikroreaktion. Leider war der betreffende Durchleuchtungsbefund nicht erhältlich. Vielleicht hat die Reaktion doch recht gehabt, da jener Durchleuchter doch etwas Pathologisches gesehen haben muß. Wir werden dabei am ehesten an ein flüchtiges Infiltrat denken dürfen.

Nach *Witebsky-Klingenstein* „ist eine gewisse Zahl positiver Reaktionen bei Gesunden von vornherein zu erwarten und kann durch die Antikörperpersistenz einer klinisch stumm verlaufenen, zur Abheilung gekommenen Tuberkulose bedingt sein". Da alle Untersucher bei nichttuberkulösen Kranken aber mehr positive Reaktionen fanden als bei Gesunden und ja die meisten Menschen tuberkulös infiziert werden, kann man zur Erklärung dieser Tatsache auch an sog. „anamnestische Reaktionen" denken, die während nichttuberkulösen Krankheiten auftreten würden. Bekanntlich trifft man diese Erscheinung beim Typhus. Um so interessanter ist deshalb die Feststellung von *Böhm* und *Grüner*, die bei Typhus häufig eine positive *Meinicke*-Tuberkulosereaktion fanden. Sie sprechen diese Erscheinung der hohen Serumlabilität beim Typhus zu. Ich konnte aber nirgends, weder bei den Tuberkulösen, noch bei den Anderskranken, eine Abhängigkeit der *Meinicke*-Reaktion von der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit feststellen. Die nichttuberkulösen Kranken mit Senkungswerten über 60 in der 1. Stunde reagierten sogar glatt negativ. Übrigens berichtet auch *Meinicke*, daß seine Reaktion von der Serumlabilität unabhängig sei. So ist vielleicht doch zwischen den Typhus- und den fraglichen Tuberkuloseantikörpern eine Receptorengemeinschaft anzunehmen. Jedenfalls soll man auch aus diesen Überlegungen nicht ohne weiteres von methodischen Versagern sprechen, wenn scheinbar Nichttuberkulöse leicht positiv reagieren. Der praktische Wert der Methode wird aber größer, wenn man diese leicht positiven Reaktionen, die zu Stärke M. 1 gehören, als noch nicht unbedingt für aktive Tuberkulose sprechend, wegläßt, solange man nicht genau weiß, was alles der Reaktionsstärke M. 1 zugrunde liegen kann. Denn die Spezifität kommt vor einer möglichst großen positiven Ausbeute.

Im folgenden seien noch einige Einzelfälle angeführt:

Von *3 Asthmafällen* reagierte 1 mittelstark positiv, die anderen 2 waren negativ. Der Fall mit der positiven Reaktion wies sowohl anamnestisch als auf dem Röntgenbild tuberkulöse Zeichen auf, während bei den anderen 2 Fällen keine Tuberkulose vorzuliegen schien.

Interessant sind *3 Luesfälle* mit positiver Wa.- und *Meinicke*-Reaktion auf Lues: Die ersten 2 Fälle waren früher antiluisch behandelt worden, hatten zeitweise eine negative WaR., die aber beim Eintritt in die Heilstätte wieder positiv war. Der 1. litt außerdem an einer kavernösen Phthise und es gelang, bei ihm nach dem Abzentrifugieren der Lues-Antikörper eine mittelstarke Tuberkulosereaktion nachzuweisen. Der 2. Fall betraf eine ausgedehnte Dissemination der Lunge mit positivem Sputum. Auch bei ihm gelang zuerst der Luesnachweis, während die Tuberkulosereaktion nur mikroskopisch positiv wurde. Der 3. Fall kam als Tuberkulose in die Heilstätte, hatte ebenfalls neben der positiven WaR. eine positive *Meinicke*-Reaktion auf Lues, zeigte aber nicht die geringste Tuberkulosereaktion nach *Meinicke*. Auch der Pirquet war negativ. Auf Grund der übrigen klinischen Symptome nahmen wir eine Lues pulm. an, und der Erfolg der spezifischen Therapie hat unsere Diagnose vollauf bestätigt.

Dann reagierte 1 Fall eines *Lungencarcinoms* mit Tumorzellen im Sputum glatt negativ.

Ein 2. Fall, der ebenfalls als Tuberkulose in die Heilstätte kam und bei dem im reichlichen Sputum elastische Fasern, Tumorzellen und einmal einige typische, säurefeste Stäbchen gefunden wurden, der Tierversuch mit Sputum einmal auf Tuberkulose positiv war, reagierte nach der Stärke M. 3. Wir diagnostizierten einen Leberkrebs mit Lungenmetastasen und nahmen die Aktivierung eines älteren Tuberkuloseherdes in der Lunge an. Der Patient kam auswärts ad exitum. Es zeigte sich ein primäres Leberzellcarcinom mit zerfallenden Lungenmetastasen. Leider wurde die Lunge nicht genauer histologisch untersucht, da bei der makroskopischen Betrachtung keine tuberkulösen Herde zu sehen waren. Eine Tuberkulose kann aber nicht ausgeschlossen werden, da wir im Sputum sichere Tuberkelbacillen gefunden hatten.

Erwähnenswert sind noch folgende 2 Fälle: Der 1. betrifft eine Patientin, die mit der Diagnose Coxitis tbc. in die Heilstätte kam. Wir nahmen eher eine rheumatische Grundlage des Leidens an, konnten aber eine Tuberkulose nicht sicher ausschließen. Bei ihr war die *Meinicke*-Reaktion nur mikroskopisch positiv.

Der 2. Fall betrifft eine Spondylitis, wahrscheinlich rheumatischer Natur. Aber auch hier konnte eine Tuberkulose nicht sicher ausgeschlossen werden. Die *Meinicke*-Reaktion war mikroskopisch deutlich positiv, während die Kuppenreaktion nur von der Stärke M. 1 ausfiel, also nach meinen Erfahrungen noch nicht beweisend im positiven Sinne war.

Nun haben schon *Höring* und *Horster* mit der Komplementbindungsreaktion auf Tuberkulose bei Rheumatikern positive Werte gefunden. Natürlich ist vom differentialdiagnostischen Standpunkt aus ein evtl. Mitreagieren von Rheumatikernseren besonders bedauerlich, obwohl diese Erscheinung theoretisch interessante Beziehungen andeutet. Soweit meine 2 Fälle einen Schluß erlauben, beeinträchtigt aber dieses Mitreagieren den praktisch diagnostischen Wert der Methode nicht, wenn man die Vorsicht innehält, die Reaktionsstärke M. 1 als noch nicht für Tuberkulose beweisend anzusprechen.

Über die Mikroreaktion wäre noch folgendes zu sagen: Sie ist für die schwachen Reaktionen empfindlicher, aber auch weniger spezifisch. Bei mittelstarken bis starken Reaktionen treten außerdem häufig Hemmungserscheinungen und andere Störungen auf. Sie eignet sich aber sehr gut zum Einarbeiten und kann besonders bei schwachen Kuppenreaktionen als Kontrolle beigezogen werden. Ihr alleiniger positiver Ausfall soll aber nicht als beweisend verwertet werden.

Zusammengefaßt läßt sich in differentialdiagnostischer Hinsicht bei Durchsicht dieses zwar noch kleinen Materials Nichttuberkulöser sagen, daß die *Meinicke*-Kuppenreaktion auf Tuberkulose absolut spezifisch ist, wenn man die

Vorsichtsmaßregel befolgt, die Reaktionsstärke M. 1 nicht als positiv zu betrachten. Die dabei noch erzielte positive Ausbeute zeigt Tab. 1.

Wenn man nun die Beziehungen zwischen dem klinischen Bild und der Reaktionsstärke untersucht, so findet man dabei zuerst keine eindeutige, einfache Gesetzmäßigkeit. Wohl reagieren im allgemeinen die ausgedehnteren und schwereren Formen, die meist bedeutende Exsudation durchmachten, stärker. Dies geht schon aus der Tab. 1 hervor mit den vielen starken Reaktionen der offenen Tuberkulosefälle. Eine absolute Abhängigkeit von der Ausdehnung des Befundes, der Schwere und der Dauer der Erkrankung liegt aber nicht vor, da auch einzelne starke, ja sogar klärende Reaktionen bei ganz geringen Befunden vorkamen, andererseits aber einige sehr schwere, stark progrediente und maligne Fälle negativ oder nur schwach positiv reagierten. Auch eine Klassifikation nach dem pathologischen Charakter, mehr exsudativ oder mehr produktiv, ergab gleichfalls keine befriedigende Erklärung, obwohl die rein produktiv disseminierten Formen auffallend schwach reagierten. Eine solche Einteilung hat aber immer etwas Willkürliches an sich, denn meist liegen ja Mischformen vor, auch so, daß die eine Seite die exsudative, die andere die produktive Form aufweist. Deshalb verzichteten wir auf eine Einteilung nach dieser Richtung. Bei näherem Zusehen ergab sich aber, daß gewisse Tuberkuloseformen meist schwach, selten mittelstark reagierten: So alle extrapulmonalen Tuberkulosen, alle Fälle, die mit Residuen von Pleuritis oder Peritonitis in die Heilstätte kamen, auch alle offenen Tuberkulosen, die bei uns später eine Pleuritis exsudativa durchmachten, ein Pneumothoraxexsudat bekamen oder irgendeine hämatogene Streuung erfuhren.

Unter den offenen Tuberkulosefällen mit starker Reaktion sah ich nur einen Patienten, der trotz starker *Meinicke*-Reaktion eine hämatogene Streuung bekam. Dieser Patient war wochenlang in schwer kachektischem Zustand und bekam ante Exitum eine tuberkulöse Meningitis. Aus äußeren Gründen wurde eine nochmalige Bestimmung der *Meinicke*-Reaktion verpaßt, so daß wir nicht entscheiden können, ob er auch noch vor seinem Tode stark reagiert hätte.

Schwach reagierte auch ein Großteil der Rezidivfälle nach jahrelang durchgeführtem Pneumothorax bei gutem primären Erfolg. Dies zeigt nebenbei, daß auch kein einfacher Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und Reaktionsstärke besteht. Schwach reagierten auch alle sog. Frühinfiltrate, die Zerfall zeigten, während der einzige Fall, der stark reagierte, eine auffallend rasche Rückbildung aufwies.

Am interessantesten aber ist das Verhalten der *Pneumothoraxexsudate* hinsichtlich der Stärke der *Meinicke*-Reaktion: Von 6 Pneumothoraxfällen, die überstark oder sehr stark reagierten, bekam nur einer Exsudat, und zwar im Zusammenhang mit der Ausbildung eines Spontanpneumothorax bei zeitweise vorhandener Lungenventilfistel. Bei der Gruppe M. 4 waren 8 Pneumothoraxfälle. Davon bekam keiner Exsudat. Bei der Gruppe M. 3 bekamen von 15 Fällen nur 2 Exsudat. Bei der Gruppe M. 2 dagegen hatten von 15 Fällen 11 Exsudat gebildet. Bei der Gruppe M. 1 hatten alle 7 Exsudat bekommen.

Aus diesen Tatsachen geht eindeutig hervor, daß mit *schwächerer Meinicke*-Reaktion die *Häufigkeit der Pleuraexsudate gesetzmäßig zunimmt.* Jener Fall

der Gruppe M. 5 entwickelte ja erst Exsudat im Anschluß an eine Lungenperforation, so daß er nicht als gegen diese Regel verstoßend aufgefaßt werden kann. Wie oben angedeutet, ist auch die Häufigkeit der komplizierenden Pleuritis exsudativa bei einer Lungentuberkulose unter den Patienten mit schwächeren Reaktionen bedeutend größer. Auch treten bei diesen Fällen, wie schon gesagt, eher extrapulmonale Streuungen auf, und es erhebt sich die Frage, ob es nicht erlaubt wäre, auf Grund dieser serologischen Einheitlichkeit auch eine pathogenetische Einheit, etwa im Sinne der hämatogenen Herkunft dieser Komplikationen, anzunehmen. Jedenfalls besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen der Stärke der *Meinicke*-Reaktion und den oben erwähnten klinischen Manifestationen, sei er nun direkter oder indirekter Natur. Dafür spricht auch der Umstand, daß häufig nach dem Auftreten eines Pleuraexsudates oder der Pleuritis exsudativa der Fall eine stärkere *Meinicke*-Reaktion zeigte.

Diese Ergebnisse legen den Gedanken nahe, in der Stärke der *Meinicke*-Reaktion den Gradmesser einer gewissen Immunität zu sehen und dafür die Menge der Antikörper verantwortlich zu machen. In der Literatur sind die Ansichten über eine Immunität bei der Tuberkulose geteilt, und noch viel mehr über die Antikörpernatur derselben. Einheitlicher sind schon die Ergebnisse der experimentellen Arbeiten, welche den *Koch*schen Grundversuch, die Beurteilung einer Reinfektion, zum Ausgangspunkte ihrer Versuche über die Immunität bei Tuberkulose genommen haben. *Baker* und *Clawson* konnten, unabhängig voneinander, tierexperimentell nachweisen, daß die Resistenz der Tiere gegen Reinfektion mit der Stärke der Komplementbindungsreaktion bzw. dem Antikörpergehalt des Serums parallel geht. Es sind dies Ergebnisse, die mit obigen klinischen Erfahrungen gut übereinstimmen würden. Dies will natürlich nicht sagen, daß der Antikörpergehalt einzig für eine bei Tuberkulose vorhandene Immunität verantwortlich gemacht werden soll. Es stellt sich aber auch die Frage, ob nicht eine gewisse Allergielage mit der Stärke der *Meinicke*-Reaktion zusammenhängt. Der Allergiebegriff in der Literatur ist sehr uneinheitlich, wenn nicht gerade unklar. Darunter werden alle möglichen Erscheinungen zusammengefaßt. Ich möchte im folgenden in bewußter Beschränkung nur die Tuberkulinempfindlichkeit der Haut darunter verstehen und untersuchen, ob nicht diese gewisse unerwartete Zusammenhänge mit der *Meinicke*-Reaktion zeigen könnte.

Es wurde deshalb bei ungefähr 150 Patienten auch noch die *Pirquet*sche Hautprobe mit Alttuberkulin 1 : 1; 1 : 10; 1 : 100 und die Kochsalzkontrolle ausgeführt und dabei die Stärke der Hautreaktion an mehreren Tagen abgelesen und in 5 Stärkegrade eingeteilt. (Es empfiehlt sich, zuerst nur die Reaktion mit der Verdünnung 1 : 100 auszuführen und deren Effekt abzuwarten, um allzu schwere Hauterscheinungen und auch schon beobachtete Rückwirkungen im Sinne von Herdreaktionen zu vermeiden.) Es bedeutet im folgenden:

P. 1: Nur leichte Rötung durch unverdünntes Tuberkulin.

P. 2: Deutliche Papel bis zu 1 cm Durchmesser bei unverdünntem Tuberkulin, leichte Rötung bei 1:10.

P. 3: Papel bis zu 2 cm Durchmesser und deutliche Papel bei Verdünnung 1:10, evtl. Rötung bei Verdünnung 1:100.

P. 4: Durchmesser der Papel größer als 2 cm, diffuse Rötung der umgebenden Haut, manchmal beginnende Blasenbildung.

P. 5: Starke Schwellung der Umgebung bei starker Blasenbildung.

Natürlich ist diese Methode ein grobes Verfahren. Aber wenn die Exkorationen der Haut und die Ablesungen immer vom gleichen Untersucher gemacht werden, scheint mir doch eine gewisse Zuverlässigkeit zu resultieren. Schon die Zusammenstellung der Fälle in die Gruppen wie in Tab. 1 ergibt ein deutlich verschiedenes Verhalten der Hautempfindlichkeit gegenüber der *Meinicke*-Reaktion.

Tabelle 2.

	Anzahl der Fälle						
	P. 5	P. 4	P. 3	P. 2	P. 0—1	Total	Durchschnittswert
Offene Lungentuberkulose	1 1%	7 7%	12 13%	44 48%	28 31%	92 100%	2,0
Geschlossene Lungentuberkulose . .	2 7%	2 7%	10 36%	9 32%	5 18%	28 100%	2,5
Pleuritis, Peritonitis	1	—	4	2	2	9	2,6
Extrapulmonale Tuberkulose . . .	—	3	6	7	3	19	2,5

Die Tabelle zeigt, daß im Gegensatz zur *Meinicke*-Reaktion, mit der die Offentuberkulösen stärker reagieren, bei der Tuberkulinreaktion die offenen Fälle schwächer angeben als die geschlossenen und die extrapulmonalen Tuberkulosen. Zu einem ähnlichen Ergebnis ist *Nékam* bei seinen Untersuchungen über die Frage der Komplementbindung bei Tuberkulose gekommen, wo er auch die Tuberkulinempfindlichkeit der Haut geprüft hat. Dies Verhalten drängt nun den Versuch auf, die Stärke der *Meinicke*-Reaktion und der *Pirquet*-Hautallergie direkt zu vergleichen, was ich in folgender Tabelle gemacht habe:

Tabelle 3.

Stärke der M. R. (*Meinicke*-R.)	Anzahl der Fälle							
	P. 0	P. 1	P. 2	P. 3	P. 4	P. 5	Totalfälle	*Pirquet* Durchschnittswert
M. 1	—	3	4	14	3	4	28	3,04
M. 2	—	7	23	11	4	—	45	2,27
M. 3	1	14	22	6	3	—	46	1,90
M. 4	1	4	8	—	1	—	14	1,71
M. 5	3	4	5	1	1	—	15	1,47

Der Durchschnittswert der *Pirquet*-Reaktion bedeutet das arithmetische Mittel der ganzen Gruppe. Die Tabelle ergibt, daß mit Stärkerwerden der *Meinicke*-Reaktion der Mittelwert der *Pirquet*-Reaktion *gesetzmäßig* abnimmt. Das Ergebnis läßt sich leicht in der nebenstehenden regelmäßigen Kurve veranschaulichen. Die gleiche Gesetzmäßigkeit wie für das gesamte Kranken-

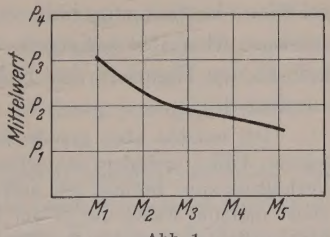

Abb. 1.

material gilt auch für die einzelnen Gruppen: Offene, geschlossene, extrapulmonale Tuberkulosen, Pleuritis, Peritonitis.

Das Ergebnis scheint also nicht etwa nur das Resultat einer zufälligen Zusammensetzung des Gesamtmaterials aus diesen Gruppen zu sein. Natürlich wäre eine Zusammenstellung möglichst gleichartiger Fälle noch überzeugender und wünschenswert. Dazu brauchte es aber ein bedeutend größeres Material. Wenn nun die *Meinicke*-Reaktion wirklich die Antikörpermenge mißt, so wäre durch diese Gesetzmäßigkeit bewiesen, daß an einem größeren Material nachweislich *zwischen Antikörpermenge des Blutserums und Tuberkulinallergie der Haut* (gemessen an der Stärke der *Pirquet*-Reaktion) *eine gesetzmäßige Gegensätzlichkeit* besteht.

Dieses Verhalten läßt erst an zwei Analoga, die *Dick*- und *Schick*sche Reaktion denken, wo mittels Prüfung der Hautempfindlichkeit durch die entsprechenden Toxine auf ein bestimmtes quantitatives Vorhandensein von Antikörpern geschlossen wird. Dabei wird zwischen Toxin und Antikörper ein ziemlich direkter Zusammenhang, ungefähr im Sinne einer Neutralisationsreaktion in vivo angenommen. Dieser Vergleich ist aber sowohl vom theoretischen wie vom praktischen Standpunkt aus unrichtig: Theoretisch, weil das Alttuberkulin weder in vitro noch in vivo antigene Eigenschaften haben soll, es bilde beim nichtinfizierten Tier keine Antikörper, auch seien die in vitro mit Alttuberkulin plus antikörperhaltigem Serum durchgeführten Bindungsversuche keine eigentlichen spezifischen Reaktionen. Diese sollen auf der Labilität der betreffenden Seren beruhen (*Sachs*, *Klopstock*, *Takenomata*). Auch die Erfahrungen mit der Übertragung von Serum Allergischer auf Gesunde (*Prausnitz-Küstner*) ergab mit Tuberkulin keine Hauterscheinungen. Die Zusammenhänge zwischen Hautallergie und Antikörper müssen also tiefer liegen, so daß man nicht nur eine Art Neutralisation des Tuberkulins durch die Antikörper, welche durch das Blutserum der Haut zugeführt werden, annehmen kann. Aber auch praktisch versagt dieser Vergleich, wie schon die Tab. 3 ergibt, wo einzelne Kranke trotz starker *Meinicke*-Reaktion starke Hautallergie zeigten und umgekehrt auch beide Reaktionen schwach angeben können. Nun können diese Ausnahmen obiger Gesetzmäßigkeit an der Unzulänglichkeit der Methoden in gewissen Fällen oder an den betreffenden Patienten selbst liegen. Für das letztere sprechen folgende Beobachtungen:

Es zeigen die Fälle, die trotz mittel- bis sehr starker *Meinicke*-Reaktion eine lebhafte Hautallergie aufweisen, auffallend erhöhte Aktivität, während diejenigen Fälle mit starker *Meinicke*-, aber *schwacher Pirquet*-Reaktion stationär oder in Ausheilung begriffen sind. Da die erhöhte Tuberkulinempfindlichkeit bei reichem Antikörpergehalt von besonderen klinischen Zeichen begleitet ist, die stärkere Aktivität anzeigen, werden die Ausnahmen der erwähnten Gesetzmäßigkeit in der Eigenart des Falles liegen und nicht den Methoden zur Last gelegt werden dürfen.

Ich möchte aber gerade hier der Vollständigkeit halber bemerken, daß auch einige seltene Fälle, trotzdem sie schwache Hautallergie zeigten (die *Meinicke*-Reaktion war im Verhältnis zum Befund oft auffallend schwach), starke Progredienz aufwiesen. Es waren meist maligne Fälle, die in der Literatur wegen der schwachen Tuberkulinempfindlichkeit bekanntlich als negativ anergisch bezeichnet werden.

Daß starke Hautallergie bei mittleren bis starken Werten der *Meinicke*-Reaktion für erhöhte Aktivität spricht, zeigen auch jene 2 Patienten, die einzig von den 15 Pneumothoraxfällen der Gruppe M. 3 Exsudat bekamen. Denn die beiden reagierten sehr stark auf die Tuberkulinapplikation. Bei den anderen Gruppen M. 1 und M. 2 der Pneumothoraxfälle ließ sich kein so deutlicher Zusammenhang zwischen der *Pirquet*-Reaktion und der Exsudatbildung herausfinden. Es scheint, daß jener Faktor, der die Stärke der *Meinicke*-Reaktion bedingt, einen größeren Einfluß auf die Exsudatverhinderung ausübt, als jener Faktor, welcher die *Pirquet*-Reaktion beeinflußt. Das Ergebnis, wonach die Pneumothoraxfälle, welche mit der *Meinicke*-Reaktion stark reagierten, kein Exsudat bilden, ist um so interessanter, als im allgemeinen ja gerade die ausgedehnteren und schwereren Fälle eine starke *Meinicke*-Reaktion haben, bei denen man deshalb eher eine Neigung zur Exsudatbildung annehmen möchte. Es darf daraus doch geschlossen werden, daß eine starke *Meinicke*-Reaktion bei einem schweren Befund eher als günstig zu gelten hat. Jedenfalls trat auch bei jenen schweren Fällen ohne Pneumothorax, die eine schwache *Meinicke*-Reaktion zeigten, häufiger eine komplizierende nasse Brustfellentzündung auf. Diese prognostisch günstigen Ergebnisse einer starken *Meinicke*-Reaktion auf alle Fälle zu übertragen, ist sicher unrichtig, obschon man es für den Großteil tun möchte. Aber die Beobachtungszeit ist noch zu kurz und auch das Material zu klein. Zudem habe ich einige prognostisch maligne Fälle mit Stärkerwerden der *Meinicke*-Reaktion während der Progredienz beobachten können. Da sie vor ihrem Exitus die Heilstätte verließen, konnte ich leider das Verhalten der Reaktion nicht bis zuletzt verfolgen und ein möglicherweises Schwächerwerden konstatieren. Diese Beobachtungen zeigen genügend, daß zwischen dem klinischen Verlauf und der Stärke der *Meinicke*-Reaktion Zusammenhänge bestehen, die indessen noch nicht vollständig zu übersehen sind. Aber auch die Ausnahmen der Gesetzmäßigkeit zwischen *Pirquet*- und *Meinicke*-Reaktion sind, wie erwähnt, meist von charakteristischen klinischen Manifestationen begleitet, so daß Zusammenhänge mit dem Krankheitsbild nicht zu leugnen sind. Übrigens sind gewisse individuelle Reaktionsweisen bei jedem biologischen Geschehen zum voraus zu erwarten. In einem größeren Material heben sie sich bekanntlich auf. Wenn nun zwischen *Meinicke*- und *Pirquet*-Reaktion eine gewisse Abhängigkeit, sei es direkt oder indirekt, über einen noch unbekannten Faktor besteht, so spielt sicher die Zeit eine Rolle, und da es sich um eine biologische Reaktion handelt, sicher keine geringe. Bei einem größeren statistischen Material kann bekanntlich der Zeitfaktor unter Umständen vernachlässigt werden, wenn man in einem Zeitpunkt, der für alle Fälle gleich zufällig und zum biologischen Geschehen gleich unabhängig ist, eine bestimmte gleiche Untersuchung vornimmt. Dabei springen dann einzelne Fälle aus der statistischen Gesetzmäßigkeit als die erwähnten Ausnahmen heraus. Bei Berücksichtigung des Zeitfaktors durch periodisches Untersuchen ist es aber vielleicht noch möglich, auch bei ihnen jene gegensätzliche Tendenz der beiden Reaktionen nachzuweisen.

Zwar wissen wir aus der Literatur, daß die Tuberkulinempfindlichkeit der Haut lange stationär bleibt. Dann berichtet *Meinicke* auch über seine Reaktion, daß sie während Monaten gleiche Werte ergebe. Diese Konstanz könnte zwar

ebensogut nur scheinbar sein und auf der ungenügenden Empfindlichkeit der Methode beruhen, welche feine Schwankungen nicht messen kann. Bei der jetzigen Ausführung, mehr als 5 Stärkegrade zu gebrauchen, ist kaum möglich. Aber man kann schon damit in einer gewissen Zahl der Fälle Schwankungen nach oben und unten feststellen. Auch *Meinicke* berichtet mehrfach davon. Daß sie keine zufälligen Störungen der Reaktion sind und also der Methode zur Last zu legen wären, beweist die auffallende Konstanz der Reaktionswerte bei Untersuchung des gleichen Serums mehrmals kurz hintereinander. In einer Beobachtungszeit von 7 Monaten sah ich Veränderungen der *Meinicke*-Reaktion in 28 Fällen, also ungefähr 15% aller Untersuchten. Dabei differierten die einzelnen Werte einigemal sogar zwischen der schwächsten und stärksten Reaktionsart. 23mal wurde die Reaktion stärker, 5mal schwächer.

Von den 23 stärker reagierenden Fällen hatten 6 einen Pneumothorax bekommen, 2 eine Plastik, 7 machten eine exsudative Pleuritis mit zeitweiser Verschlechterung des Lungenbefundes durch, 3 zeigten eine deutliche Progredienz, 5 eine deutliche Besserung. Nun möchte ich gerade hier darauf verweisen, daß ein Teil der Pneumothoraxfälle, welche vor der Exsudatbildung schwach reagierten, nach der Exsudation eine stärkere Reaktion aufwiesen. Diese Feststellungen deuten übrigens ebenfalls auf Beziehungen zwischen dem klinischen Verlauf und der *Meinicke*-Reaktion hin.

Bei den 5 schwächer reagierenden Fällen hatte 1 einen gut wirksamen Pneumothorax bekommen, ein anderer befand sich schon seit Monaten in Abheilung nach einer gut wirkenden Thorakoplastik, 3 hatten Solganal bekommen und waren leicht gebessert. Sonst hatte ich bei unseren Solganal-Patienten — es waren etwa 10 — keine besondere Reaktionsweise sehen können, während *Böhm* und *Grüner* mitteilten, bei Solganal eine besonders schwache Reaktion gesehen zu haben.

Es gibt also sicher Schwankungen der Reaktionsstärke im Verlauf des tuberkulösen Geschehens, von denen wir vorläufig nur die gröberen messen können. Daß aber die *Meinicke*-Reaktion eine träge Serumveränderung ist, beweisen auch jene Fälle, die seit Jahren gesund geblieben sind und trotzdem noch, wenn auch nur schwach, reagieren. Schon *Meinicke* hat dies mitgeteilt. Deshalb ist es wenig wahrscheinlich, mit der jetzigen Methode allein den Zeitpunkt des Kurabbruches oder des Sistierens einer Pneumothoraxbehandlung bestimmen zu können oder gar in der Methode eine *selbständige* Handhabe für die Prognosestellung zu sehen. Die *Meinicke*-Reaktion, zusammen mit der Bestimmung der Tuberkulinempfindlichkeit der Haut, bringt aber ins klinische Gesamtbild wertvolle neue Gesichtspunkte, die zwar in ihrer Bedeutung für den Einzelfall erst noch geprüft werden müssen. Übrigens ist bei den mannigfaltigen Verlaufsformen der Tuberkulose und den verschiedensten Möglichkeiten ihrer Überwindung durch den Organismus kaum zu erwarten, daß die Prognose allein von einer Serumveränderung abhängt, auch wenn sie spezifischer Natur ist. Denn es bedingen sicherlich noch andere Faktoren die besondere Verlaufsart.

Es ist natürlich möglich, daß die Antikörper länger im Serum bleiben als die Antigenproduktion anhält und daß man überhaupt mit der Bestimmung der Antikörper die Heilung der Tuberkulose nicht feststellen kann. Teilweise kennt man diese Erscheinung beim Typhus. Theoretisch wäre ja die Überwindung und Heilung einer Infektionskrankheit durch das Verschwinden oder Unschädlichwerden des Erregers, bzw. des Antigens, zu zeigen. Auf diesem Wege bewegten sich die Versuche, das Antigen selbst nachzuweisen und sein Verschwinden bei der Heilung festzustellen. *Klopstock* hat im Urin ein Antigen nachgewiesen durch Adsorption an Kohle, während *Lehmann-Facius* und *Loeschke* mit sog. Kreuzungs-

reaktionen unter Verwendung antikörperhaltigen Serums ein Antigen im Blut nachweisen konnten. Bis jetzt haben aber diese Methoden keine allgemeine praktische Bedeutung erlangt, so daß man immer noch auf die indirekte Methode des Antikörpernachweises angewiesen ist, wobei man immer die Möglichkeit in Kauf nimmt, daß trotz Vorhandenseins des Antikörpers das Antigen nicht mehr produziert wird.

Aus der Trägheit beider Faktoren, der Hautallergie wie der Serumantikörper, geht also hervor, daß nur feinste Methoden die Frage prüfen könnten, ob nicht nur statistisch, sondern auch in jedem Einzelfall die gegensätzliche Tendenz zwischen beiden Reaktionen bestehe. In der jetzigen Ausführung ist die *Meinicke*-Reaktion noch zu grob dazu (abgesehen von den erwähnten festgestellten stärkeren Schwankungen). Für eine genaue Prüfung der Tuberkulinempfindlichkeit käme möglicherweise die feine Methodik in Frage, die *Schnippenkoetter* in seinen laufenden Allergieprüfungen benutzte. Durch periodische Kontrolle beider Reaktionen mit verfeinerter Technik käme man vermutlich auch im Einzelfall dem Problem der Allergie- und Immunität bei Tuberkulose näher, so wie ich es durch die Zusammenstellung eines größeren Materials statistisch versuchte. Man hat zwar immer wieder, besonders in älteren Arbeiten, in der Tuberkulinempfindlichkeit der Haut einen Gradmesser der Durchseuchungsresistenz oder Immunität sehen wollen. Die erwähnten Argumente sind aber nicht überzeugend, und auf der Tagung der Internationalen Vereinigung gegen Tuberkulose im Haag war nur noch *Schröder* dafür eingetreten, sonst sprachen sich alle Autoren gegen eine Parallelität zwischen Allergie und Immunität aus.

Ich möchte betonen, daß auch die interessanten Beobachtungen bei BCG-Vaccination, besonders diejenigen *Heimbecks*, nicht für eine Parallelität sprechen. Bekanntlich konnte gezeigt werden, daß Impflinge, die durch BCG-Vaccination pirquetpositiv geworden waren, weniger an Tuberkulose erkrankten als solche, die trotz Impfung negativ blieben. Diese Erscheinung ist doch am ehesten so zu erklären, daß bei den negativ gebliebenen die BCG-Infektion nicht angegangen ist und sich diese Gruppe einer Tuberkuloseinfektion gegenüber wie Erstinfizierte, also ohne spezifische Abwehr, die anderen wie Reinfizierte, also mit einer evtl. spezifischen Resistenz, verhielten. Die *Pirquet*-Reaktion war bei diesen nur ein qualitatives Zeichen dafür, daß überhaupt eine „Umstimmung" durch die Vaccination erreicht worden war.

Es gibt viele klinische, vor allem aber eine Menge experimenteller Beweise gegen ein direktes oder paralleles Verhalten zwischen Allergie und Immunität: Unabhängiges Auftreten der Resistenz gegenüber Neuinfektionen, Antikörperbildung im Serum und der Tuberkulinallergie (*Calmette*, *Bordet*, *Roulet*). Dagegen spricht auch die Möglichkeit, tuberkulöse Tiere gegen Tuberkulin zu desensibilisieren, ohne die Resistenz gegen Neuinfektionen zu vermindern (*Calmette* u. a.).

Ferner ist es mehreren Untersuchern gelungen, zwischen Antikörpergehalt des Serums und der Resistenz gegen Neuinfektion einen Parallelismus zu zeigen (*Baker*, *Clawson*, *Sewall*, *Savitsch*, *Butler*). Die drei letzten Autoren konnten sogar den Gegenbeweis liefern und zeigen, daß bei der experimentellen Meerschweinchentuberkulose zwischen Immunität und lokaler Tuberkulinallergie ein umgekehrt proportionales Verhältnis bestehe. Wenn nun die *Meinicke*-Reaktion die Antikörper wirklich mißt und letztere einen Gradmesser der Immunität bedeuten (wofür obige Beobachtungen sprechen), so stimmen diese Resultate bei experimenteller Tuberkulose auffallend mit meinen Ergebnissen aus der Zusammenstellung klinischen Materials überein. Die kurze Formulierung:

Allergie und Immunität gehen nicht parallel, sondern verhalten sich umgekehrt proportional zueinander, wäre darum naheliegend, da auch häufig klinische Manifestationen, wie ich mehrfach zeigte, damit übereinstimmen. Die Zusammenhänge sind aber sicher komplizierter und nicht nur statistisch, sondern auch im Einzelfall zu prüfen. Zudem ist die Existenz und die Natur einer Immunität bei Tuberkulose noch zu wenig gesichert. Die Versuche möchten deshalb nur ein altes Problem an Hand einer neuen Methode beleuchten.

Zusammenfassung.

An etwa 240 Personen (Lungen- und extrapulmonalen Tuberkulosen, Anderskranken und Gesunden) wurde die *Meinicke*-Reaktion auf Tuberkulose während einem Zeitraum von 7 Monaten geprüft. Es konnte gezeigt werden,

1. daß offene und darunter die schwereren Formen im allgemeinen stärker und prozentual häufiger positiv reagieren als geschlossene Formen und extrapulmonale Tuberkulosen;

2. daß gewisse klinische Manifestationen, wie Pleuritis exsudativa, Pneumothoraxexsudat, hämatogene Streuungen, bei schwacher *Meinicke*-Reaktion häufiger waren.

3. An 30 klinisch Nichttuberkulösen wurde die differentialdiagnostische Bedeutung der Reaktion gezeigt und darauf hingewiesen, daß vorläufig ganz schwache Reaktionen (M. 1) nicht im positiven Sinne zu verwerten sind und daß außerdem nur die Kuppenreaktion beweisend ist.

4. An etwa 150 Fällen wurde außerdem noch die *Pirquet*-Reaktion gemacht und ihr quantitativer Ausfall mit der *Meinicke*-Reaktion statistisch in Beziehung gebracht. Dabei ergab sich zwischen beiden eine gesetzmäßige Gegensätzlichkeit. Offenbar damit in Beziehung stehende klinische Manifestationen wurden erwähnt.

Im Zusammenhang mit den Ergebnissen dieser Gegenüberstellung wurde auf die Frage der Allergie und Immunität bei Tuberkulose eingegangen.

Literaturverzeichnis.

Baker, Zbl. Tbk.forsch. **42**, 167 (1935). — *Beuing*, Dtsch. Tbk.Bl. **1935**, H. 7. — *Böhm* u. *Grüner*, Beitr. Klin. Tbk. **86**, 37 (1935). — *Calmette*, Z. Tbk. **53**, 193 (1929). — *Clawson*, Zbl. Tbk.forsch. **42**, 327 (1935). — *Dissmann*, Beitr. Klin. Tbk. **86**, 176 (1935). — *Doerr*, Allergie und Anaphylaxie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen **1/2**, 759—1008, 3. Aufl. (1929). — *Heimbeck*, Presse méd. **1932 I**, 528. — *Höring*, Münch. med. Wschr. **1932**, Nr 2, 1959 — Z. Tbk. **65**, 206 (1932). — *Horster*, Klin. Wschr. **1931**, 2389. — *Kayser-Petersen*, Zbl. Tbk.forsch. **37**, 704 (1932). — *Klopstock*, Klin. Wschr. **1933**, 249. — *Lehmann-Facius* u. *Loeschke*, Münch. med. Wschr. **1926**, 1578 — Z. Immun.forsch. **51**, 196 (1927). — *Meinicke*, Klin. Wschr. **7**, 258 (1934); **23**, 833 (1934) — Beitr. Klin. Tbk. **85**, 454 (1934). — *Nékam*, Beitr. Klin. Tbk. **86**, 13 (1935). — *Roulet*, Persönliche Mitteilung unveröffentlichter Versuche. 1932. — *Ruesch*, Inaug.-Diss. Zürich 1935. — *Sewall, Savitsch, Butler*, Zbl. Tbk.-forsch. **41**, 452 (1934). — *Schnippenkoetter*, Beitr. Klin. Tbk. **65**, 41 (1926). — *Witebsky* u. *Klingenstein*, Erg. Tbk.forsch. **5** (1933).

Druck der Spamer A.-G. in Leipzig. — Printed in Germany.